

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10437

研究課題名(和文)新規放射線増感療法としての金属ナノ粒子動注の応用研究

研究課題名(英文)Transarterial infusion of metallic nanoparticles for radiation therapy enhancement

研究代表者

岡田 卓也 (Okada, Takuya)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：80514786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：VX2腫瘍を大腿筋内に移植した12匹のウサギを用いた。静注(IV)群、動注(IA)群、バルーン閉塞下動注(BOA)群の3群に分け、IA群とBOA群では外腸骨動脈から、IV群では外耳静脈からそれぞれポリアクリル酸修飾過酸化チタンナノ粒子(PAA-TiO_x NP)を10ml注入した。注入後は腫瘍及び各臓器を摘出し、誘導結合プラズマ原子発光分光分析法を用いて、VX2腫瘍および非標的臓器(肝)におけるPAA-TiO_x NPの蓄積率および濃度を測定した。結果：大腿筋内VX2腫瘍および肝におけるPAA-TiO_x NPの蓄積率および濃度の中央値はIV群、IA群、BOA群で統計学的有意差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ナノ粒子の動注による腫瘍への集積亢進を達成することはできなかった。今後、同様の研究を企画する際に、単純な動注だけでは難しいことが立証できた点では意義があったと考えている。

研究成果の概要(英文)：Twelve female rabbits with VX2 thigh tumors were divided into the three groups: Intraarterial (IA), balloon occlusion arterial (BOA), and intravenous (IV) infusion groups. 10 ml of PAA-TiO_x NPs (10 mg/ml) were infused through an external iliac artery in the IA and BOA groups and a marginal ear vein in the IV group. The median accumulation rates of PAA-TiO_x NPs in VX2 tumor were 0.119, 0.078 and 0.117 weight percent, and the median concentration of NPs in VX2 tumor was 0.0026, 0.0015, and 0.0034 mg/g tissue in the IA, BOA and IV groups, respectively. There were no statistically differences between the IA and IV groups, and nor between the BOA and IV groups. PAA-TiO_x NPs accumulated most in liver at 10.9306, 16.2188 and 25.7768 weight percent, and second most in spleen at 0.8686, 0.7624 and 2.4372 weight percent in the IA, BOA and IV groups. Intraarterial infusion did not increase the accumulation of PAA-TiO_x NPs in VX2 tumor compared with intravenous infusion.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：ナノ粒子 動注

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちのグループでは、金属ナノ粒子の一つである過酸化チタンナノ粒子が X 線照射により抗腫瘍効果を増強させるのに十分なラジカルを生成することを明らかにし、新たな放射線増感剤として国際特許を取得した。EPR 効果により、適切なサイズのナノ粒子は腫瘍細胞に特異的に集積することが期待される。実際にマウス尾静脈から投与された 100nm の過酸化チタンナノ粒子は腫瘍に高く集積したが、それは総投与量の数%に過ぎず、多くは肝や肺などに集積・排出された。腫瘍への集積効率向上および非標的臓器への集積低減は、治療効果の向上と副作用軽減のため重要な課題である。一方、肝癌や頭頸部癌などの治療において、カテーテルを用いた抗がん剤の動注療法は広く普及しており、確立した治療法である。腫瘍を栄養する動脈より選択的に抗がん剤を注入することで、経静脈的な全身投与と比較して高い局所濃度を得ることを可能とする。また、動注化学療法に加え、腫瘍を通過した薬剤を静脈から挿入したカテーテルを用いて回収することで、より大量・高濃度の薬剤の局所投与と全身への副作用の軽減を図る還流療法も開発されている。本学においても肝癌に対する環流療法である PIHP (経皮的肝灌流化学療法) を開発・臨床応用しており、他の標準的な治療法では治療困難な進行肝細胞癌に対しても高い有効性を得られている。以上のような経緯より、申請者は放射線増感剤である金属ナノ粒子を腫瘍に選択的に集積させる方法として、動注療法・灌流療法を応用するための研究を計画した。

2. 研究の目的

過酸化チタンナノ粒子をはじめとする金属ナノ粒子の集積効率を向上させる投与方法として、実地臨床で既に普及している経動脈的な薬剤注入 (動注療法) や環流療法を用いることで、この課題を解決し、臨床応用へとつなげることが研究目的である。

3. 研究の方法

VX2 腫瘍を大腿筋内に移植した 12 匹のウサギを用いた。静注 (IV) 群、動注 (IA) 群、バルーン閉塞下動注 (BOA) 群の 3 群に分け、IA 群と BOA 群では外腸骨動脈から、IV 群では外耳静脈からそれぞれ 100nm 径のポリアクリル酸修飾過酸化チタンナノ粒子 (PAA-TiO_x NP、10mg/ml) を 10ml 注入した。注入後は腫瘍及び各臓器を摘出し、誘導結合プラズマ原子発光分光分析法を用いて、VX2 腫瘍および非標的臓器 (肝など) における PAA-TiO_x NP の蓄積率および濃度を測定した。

4. 研究成果

大腿筋内 VX2 腫瘍における PAA-TiO_x NP の蓄積率および濃度の中央値は IV 群、IA 群、BOA 群でそれぞれ 0.117、0.119、0.078 wt% および 0.0034、0.0025、0.0015 mg/g であった (図 a,b)。PAA-TiO_x NP の肝への蓄積率は 25.7768、10.9306、16.2188 wt% であつた。

た(図c)。いずれも IA 群と IV 群、BOA 群と IV 群の間にも統計学的有意差はなかった。

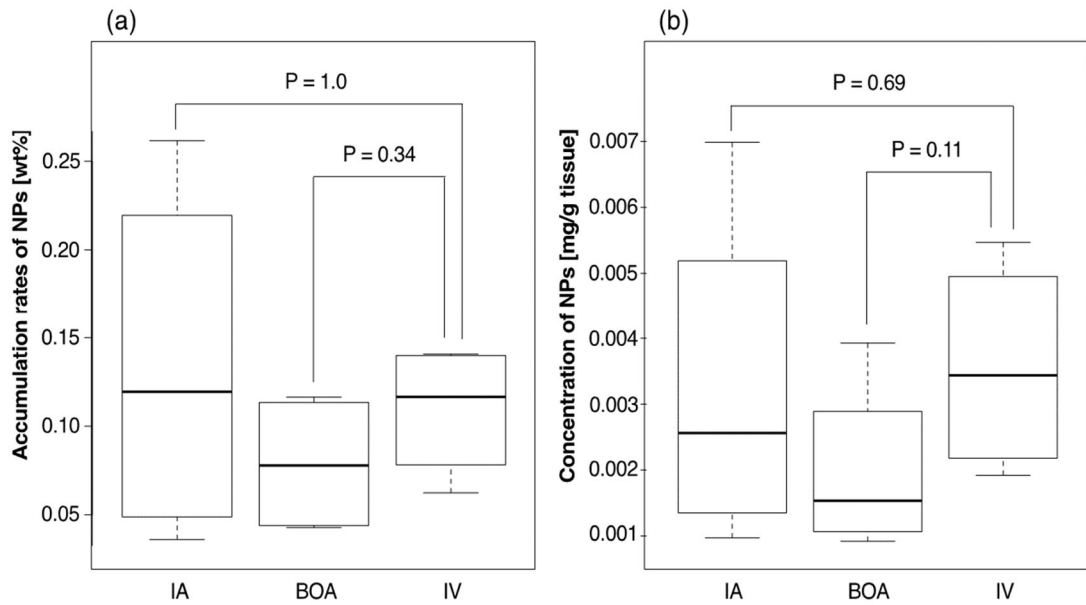


Fig a,b. Accumulation rates (a) and mean concentration (b) of PAA-TiO_x NP in VX2 tumor

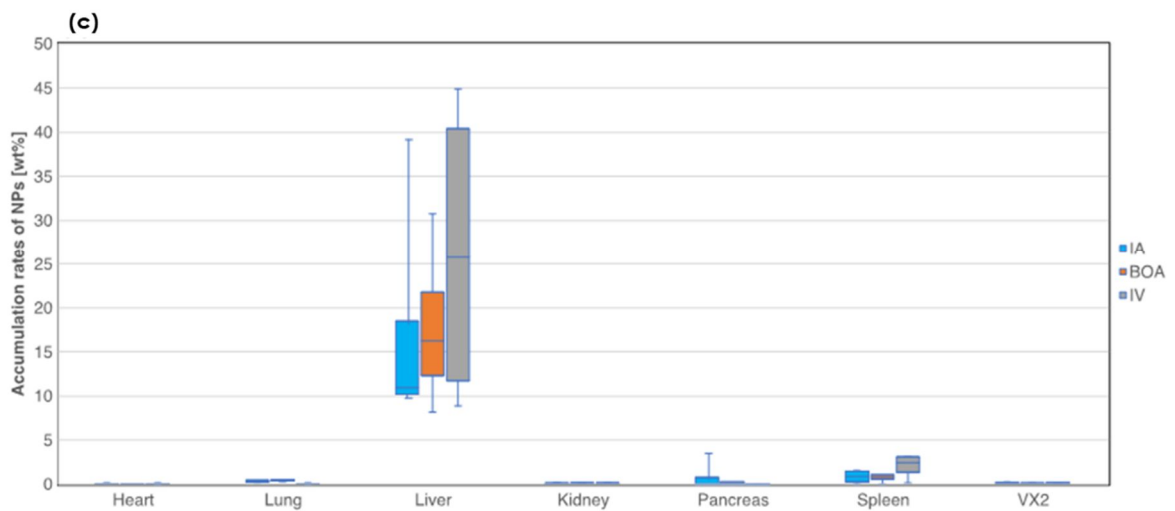


Fig c. Accumulation rates of PAA-TiO_x NP in organs

以上の結果により、経動脈的な薬剤注入(動注療法)によるナノ粒子の集積亢進の向上を得ることは出来なかった。なお、還流療法については、脱血した血液からナノ粒子を抽出して返血する過程に問題があり、適した実験モデルを作成することができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田卓也、元津倫幸、西村勇哉、森田健太、上嶋英介、山口雅人、杉本幸司、佐々木良平、荻野千秋、村上卓道
2. 発表標題 ウサギVX2腫瘍モデルを用いた過酸化チタンナノ粒子動注の基礎的研究
3. 学会等名 第50回日本IVR学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荻野 千秋 (Ogino Chiaki) (00313693)	神戸大学・工学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	山口 雅人 (Masato Yamaguchi) (10457096)	神戸大学・医学部附属病院・准教授 (14501)	
研究分担者	佐々木 良平 (Ryohei Sasaki) (30346267)	神戸大学・医学部附属病院・教授 (14501)	
研究分担者	上嶋 英介 (Eisuke Ueshima) (40645561)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西村 勇哉 (Yuya Nishimura) (40728218)	神戸大学・科学技術イノベーション研究科・客員准教授 (14501)	
研究分担者	杉本 幸司 (Koji Sugimoto) (90314476)	神戸大学・医学部附属病院・特命教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関